



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 58 443 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
B 01 L 3/00
B 23 K 26/00
// G01N 27/447

②1 Aktenzeichen: 198 58 443.1
②2 Anmeldetag: 17. 12. 1998
④3 Offenlegungstag: 6. 7. 2000

DE 198 58 443 A 1

⑦1 Anmelder:
Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, 55129 Mainz,
DE

⑦2 Erfinder:
Ehrfeld, Wolfgang, Prof.Dr., 55124 Mainz, DE;
Hartmann, Hans-Joachim, Dr., 65185 Wiesbaden,
DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 43 26 181 A1
US 43 86 145
EP 08 73 789 A2
WO 98 13 683 A1
WO 97 21 090 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verfahren zum Abgeben eines Fluids, fluidisches Bauteil sowie Vorrichtung zur Handhabung solcher Bauteile

⑤7 Bei biotechnologischen Anwendungen oder in der Wirkstoffforschung besteht ein Bedarf an fluidischen Bauteilen mit Hohlräumen zur Aufnahme von Fluiden, die sich gezielt bei Bedarf zum Abgeben des Fluids öffnen lassen. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird ein sich in einem Hohlraum befindliches Fluid dadurch abgegeben, daß eine den Hohlraum begrenzende Wand in dem zu öffnenden Bereich mittels Laserstrahlung zerstört wird. Bei dem entsprechenden fluidischen Bauteil ist das Material der den Hohlraum begrenzenden Wand derart gewählt und die Wand derart ausgebildet, daß ein Bereich der Wand zum Öffnen des Hohlraums durch Laserstrahlung zerstörbar ist. Vorteilhaft hierbei ist, daß das in dem Hohlraum befindliche Fluid unabhängig äußerer Kräfte, wie äußerer Druck oder Zentrifugalkräfte, zuverlässig am Ausströmen gehindert ist. Mit dem Verfahren lassen sich gezielt Hohlräume in komplexen fluidischen Systemen verbinden. Ebenfalls wird eine Vorrichtung zur Handhabung solcher Bauteile beschrieben.

DE 198 58 443 A 1

Spannungen des Wandmaterials. Im folgenden werden zur Vereinfachung nur die Begriffe Laserstrahl, Laserstrahlung und Laser verwendet, wobei stets die allgemeinere Bedeutung elektromagnetischer Strahl, elektromagnetische Strahlung bzw. elektromagnetische Strahlungsquelle zu verstehen ist.

Vorteilhaft wird die Laserstrahlung auf den zu öffnenden Bereich fokussiert. Es ist jedoch auch möglich, ohne Fokussierung zu arbeiten, beispielsweise mittels kollimierter Laserstrahlung ausreichender Energiedichte.

Das Verfahren eignet sich besonders zum Abgeben eines Fluids, insbesondere einer Flüssigkeit, aus einem fluidischen Bauteil, das mehrere in der Art der Ausnehmungen von Titerplatten ausgebildete und angeordnete Hohlräume zur Aufnahme, chemischen Umsetzung oder/und Lagerung von Fluiden aufweist. Insbesondere sind Titerplatten mit einem ausreichend dünnen Boden geeignet, wobei der Boden vorzugsweise aus einem polymeren Werkstoff besteht.

Nach einer Variante des Verfahrens, die beispielsweise bei Titerplatten zum Einsatz kommt, wird in einer nach außen grenzenden, einen Hohlraum abgrenzenden Wand eine Öffnung erzeugt, wodurch ein sich im Hohlraum befindliches Fluid aus dem fluidischen Bauteil nach außen abgegeben wird.

Nach einer zweiten Variante des Verfahrens wird das Fluid in einen vom ersten Hohlraum durch die Wand getrennten zweiten Hohlraum des selben fluidischen Bauteils abgegeben. Damit kann ein in einem ersten Hohlraum befindliches Fluid in einen zweiten Hohlraum des fluidischen Bauteils überführt werden, wobei zunächst beide Hohlräume durch eine Wand voneinander getrennt waren.

Um die zu öffnende Wand mit dem Laserstrahl zu erreichen, kann es von Vorteil sein, den Laserstrahl so zu führen, daß ein Teil des fluidischen Bauteils durchdrungen wird, bevor der Laserstrahl den zu öffnenden Bereich der Wand trifft. Hierzu wird vorzugsweise ein fluidisches Bauteil verwendet, das zumindest in dem von dem Laserstrahl zu durchdringenden Teil für die verwendete Strahlung weitgehend transparent ist.

Es ist jedoch auch möglich, daß die zu öffnende Wand das gleiche Material aufweist wie der vom Laserstrahl zu durchdringende Teil des fluidischen Bauteils. Hierzu wird der Laserstrahl auf den zu öffnenden Bereich fokussiert. Damit wird im fokussierten Bereich eine Energiedichte erreicht, die ein Zerstören eines Bereichs der Wand ermöglicht, während der vom Laserstrahl zu durchdringende Teil in einem aufgeweiteten Strahlbereich liegt, so daß hier aufgrund der erniedrigten Energiedichte keine Zerstörung stattfindet.

Die Fokussierung kann durch ein im Strahlengang angebrachtes Linsensystem erreicht werden. Durch Veränderung der Lage des Fokus können auch im Laserstrahl hintereinanderliegende Bereiche gezielt zerstört werden und damit unterschiedliche Hohlräume geöffnet werden.

Vorteilhaft wird die Laserstrahlung beim Durchdringen eines Teils des fluidischen Bauteils auf den zu öffnenden Bereich fokussiert. Hierzu sind Bereiche des fluidischen Bauteils so geformt und angeordnet, daß eine Fokussierung des Strahls erreicht wird. Dies kann beispielsweise durch in das Bauteil integrierte Linsensysteme oder eingeprägte Mikrolinsen erzielt werden.

Im einfachsten Fall wird das in dem Hohlraum befindliche Fluid durch die geöffnete Wand aufgrund der Schwerkraft abgegeben. Vorteilhaft wird hierzu ein äußerer Druck angelegt. So ermöglichen beispielsweise Gasdruckpulse ein Abgeben definierter Flüssigkeitsmengen aus dem Hohlraum. Nach einer anderen Variante wird bei Rotation des fluidischen Bauteils um eine Achse durch die auftretenden Zentrifugalkräfte das Fluid aus dem Hohlraum abgegeben.

Dieses Verfahren wird ausführlich in der WO 97/21090 sowie in der darin zitierten Literatur beschrieben.

Von besonderem Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist daher, daß die Hohlräume zunächst verschlossen sind, so daß externe Kräfte, wie äußerer Druck oder Zentrifugalkräfte, erst beim gezielten Öffnen der die Hohlräume begrenzenden Wände zu einem Abgeben des Fluids führen.

In einem fluidischen Bauteil können mehrere, in einer oder verschiedenen Ebenen liegende zu öffnende Bereiche vorgesehen sein. Um diese Bereiche gezielt öffnen zu können, wird das fluidische Bauteil und der Laser oder/und der Laserstrahl relativ zueinander positioniert. Hierzu kann beispielsweise ein Spiegelsystem vorgesehen sein, daß eine Ablenkung des Laserstrahls auf beliebige Bereiche des fluidischen Bauteils ermöglicht. Es kann jedoch der Laser auch direkt positioniert werden. Die Positionierung kann auch durch Rotation des fluidischen Bauteils, was auch zum Transport von Flüssigkeiten durch Zentrifugalkräfte genutzt wird, erfolgen. Hierbei kann, hinreichend kurze Laserpulse vorausgesetzt, das Verfahren am rotierenden fluidischen Bauteil durchgeführt werden.

Das erfindungsgemäße fluidische Bauteil weist mindestens ein Hohlraum zur Aufnahme von Fluiden auf, wobei das Material einer den Hohlraum begrenzenden Wand derart gewählt und die Wand derart ausgebildet ist, daß ein Bereich der Wand zum Öffnen des Hohlrums durch Zufuhr von Energie mittels elektromagnetischer Strahlung, vorzugsweise mittels Laserstrahlung, zerstörbar ist. Das fluidische Bauteil eignet sich besonders zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Wand weist zumindest in dem zu öffnenden Bereich vorzugsweise eine Dicke $< 500 \mu\text{m}$, besonders bevorzugt $< 100 \mu\text{m}$, auf. Das fluidische Bauteil, Teile hiervon oder zumindest die zu öffnende Wand bestehen vorteilhaft aus einem polymeren Material. Besonders geeignet sind thermoplastische Materialien, wie Polymethylmethacrylat, Polycarbonat, Polyoxymethylen, Polyethylen oder Cyclische Olefinopolymere. Unter Verwendung polymerer Materialien lassen sich fluidische Bauteile oder Teile hiervon kostengünstig mittels Abformverfahren, wie Spritzgießen oder Prägen, herstellen. Besonders bevorzugt besteht das fluidische Bauteil aus einem einstückigen polymeren Teil. Zur abformtechnischen Herstellung mikrofluidischer Systeme werden vorteilhaft mittels mikrotechnischer Verfahren, wie Funkenerosion oder/und LIGA, hergestellte Formeinsätze verwendet. Das fluidische Bauteil oder zumindest Teile hiervon können jedoch aus anderen Materialien, wie Glas, Quarzglas, Metall oder/und Keramik bestehen.

Vorteilhaft ist das Material der Wand zumindest in dem zu öffnenden Bereich derart gewählt, daß Laserstrahlung in zumindest einem Teil des Wellenlängenbereichs von 100 nm bis 12000 nm, vorzugsweise von 300 nm bis 2000 nm, absorbiert. Anstelle eines absorbierenden Materials der Wand kann auch auf oder in die Wand zumindest in dem zu öffnenden Bereich ein die Laserstrahlung absorbierendes Material aufgebracht bzw. integriert sein. So können auf die Oberfläche der Wand oder in das Material der Wand absorbierende Partikel, beispielsweise aus Kohlenstoff, oder ein Farbstoff aufgebracht bzw. eingebracht sein. Ist das Material nur im zu öffnenden Bereich aufgebracht bzw. integriert und ist das eigentliche Material der Wand für den betreffenden Wellenlängenbereich weitergehend transparent, so kann, ohne daß eine genaue Positionierung oder Fokussierung erforderlich ist, gezielt der Bereich geöffnet werden.

Damit die Laserstrahlung Teile des fluidischen Bauteils bis zum zu öffnenden Bereich durchdringen kann, ist es von Vorteil, daß das fluidische Bauteil zumindest in einem Bereich um die zu öffnende Wand in einem Wellenlängenbe-

aus einem thermoplastischen polymeren Material, wobei die Wände 3a, 3b, 3c, ... eine Dicke von etwa 250 µm aufweisen. Der Durchmesser jedes zylindrischen Hohlraums 2a, 2b, 2c, ... beträgt etwa 2 mm. Das fluidische Bauteil 1 dient zur Aufnahme kleinster Substanzmengen, deren weiteren chemischen Umsetzung oder/und Lagerung, wozu die Oberseite zur Vermeidung von Verdunstung mit einer Folie, beispielsweise durch Auflaminieren, abgedeckt werden kann. Um die in einem Hohlraum 2b befindliche Flüssigkeit 8 abgeben zu können, wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren mittels eines Lasers 5 ein Bereich der Wand 3b zerstört. In der Fig. 1 weist die Wand 3a eine mittels des Lasers 5 erzeugte Öffnung 4 als kleines Loch auf. Mittels eines Spiegelsystems, hier ist nur ein Spiegel 7 sowie dessen Bewegungsrichtung durch einen Doppelpfeil angedeutet, kann der Laserstrahl 6 gezielt auf Wände 3a, 3b, 3c, ... gerichtet werden.

Beispielsweise kann das fluidische Bauteil 1 mittels Spritzguß aus Polycarbonat hergestellt sein. Als Laser kann ein KrF-Excimer-Laser einer Wellenlänge von 248 nm mit einer Energiedichte von 1 J/cm² bei einer Pulsdauer von etwa 20 ns verwendet werden.

In der Fig. 2 ist ein fluidisches Bauteil 10 dargestellt, in dem eine Flüssigkeit mittels Zentrifugalkräften bewegt werden kann. Das scheibenförmige Bauteil 10 besteht aus einem Oberteil 11a, einem Unterteil 11b und einer dazwischen angeordneten Folie 13. Das Oberteil 11a weist mehrere Bohrungen als fluidische Zuführungen 20a, 20b, 20c, ... auf. Die Zuführung 20a steht in Verbindung mit einem Hohlraum 12a. Der Hohlraum 12a wird durch eine Ausnehmung in der Unterseite des Oberteils 11a gebildet. Das Unterteil 11b weist auf seiner Oberseite eine Ausnehmung auf, die einen Hohlraum 12b und eine mit dieser in Verbindung stehende Detektionskammer 21 bildet. Im zusammengefüzten Zustand liegen die Hohlräume 12a und 12b an einer Stelle zueinander in Deckung, sind jedoch an dieser Stelle durch die Folie 13 voneinander getrennt. In dem Hohlraum 12a befindet sich eine Flüssigkeit 18. Um die Flüssigkeit 18 aus dem Hohlraum 12a in den Hohlraum 12b abzugeben, wird mittels eines Lasers 15 und einer Spiegelanordnung 17 der Laserstrahl 16 auf den zu öffnenden Bereich der durch die Folie 13 gebildeten Wand 14 gerichtet. Das Unterteil 11b ist in dem betreffenden Wellenlängenbereich transparent, um ein Durchdringen des Laserstrahls zu ermöglichen, während die Folie in dem Wellenlängenbereich des Lasers absorbiert. Nach dem Öffnen kann die Flüssigkeit 18 bei Rotation des Bauteils 10 um die Achse 22 durch Zentrifugalkräfte in den Hohlraum 12b und die Detektionskammer 21 befördert werden.

Der Übersichtlichkeit halber sind in der Darstellung des fluidischen Bauteils nur wenige Hohlräume und Strukturen dargestellt. In solchen Bauteilen lassen sich sehr komplexe fluidische Systeme mit unterschiedlichen Funktionalitäten realisieren, wobei das erfindungsgemäße Verfahren besonders geeignet ist, gezielt einzelne Hohlräume zu öffnen, um ein Abgeben eines Fluids zu ermöglichen.

Das fluidische Bauteil 30 nach Fig. 3 weist ein Oberteil 31a und ein Unterteil 31b auf. In beiden Teilen 31a, 31b sind als Hohlräume Ausnehmungen 32a, 32b, 32c, ... sowie 35a, 35b, 35c, ... in der Art der Ausnehmungen einer Titerplatte angeordnet, wobei jeweils zwei Ausnehmungen 32a und 35a, 32b und 35b, usw. übereinander angeordnet sind und die beiden Ausnehmungen jeweils durch eine Wand 33a, 33b, ... voneinander getrennt sind. Die Wände 33a, 33b, ... sind einstückiger Bestandteil des Oberteils 31a. Die unteren Hohlräume 35a, 35b, 35c, ... sind durch die Wände 36a, 36b, 36c, ... die einstückiger Bestandteil des Unterteils 31b sind, abgeschlossen. Ein Laser 39 und ein Spiegelsy-

stem 41 ermöglichen die Positionierung des Laserstrahls 40 auf unterschiedliche Bereiche des fluidischen Bauteils. Mittels einer Fokussiereinrichtung 42 kann der Laserstrahl 40 sowohl auf die aus dem Oberteil 31a als auch auf die aus dem Unterteil 31b gebildeten Wände 33a, 33b, ... bzw. 36a, 36b, ... fokussiert werden. In der Fig. 3 ist schematisch ein auf die Wand 33b fokussierter Laserstrahl 40 dargestellt. Der Laserstrahl durchdringt hierbei das Unterteil 31b im Bereich der Wand 36b, wobei aufgrund des in diesem Bereich aufgeweiteten Laserstrahls 40 keine Zerstörung der weitgehend transparenten Wand 36b erfolgt. Nach Zerstörung eines Bereichs der Wand 36b, d. h. Erzeugen einer kleinen Öffnung, könnte die in dem Hohlraum 32b befindliche Flüssigkeit 43 in den Hohlraum 35b abgegeben werden. Dies wurde bei den rechts hiervon liegenden Hohlräumen 32c, 35c bereits vorgenommen; die Wand 33c weist daher eine Öffnung 38 auf und in dem Hohlraum 35c befindet sich eine Flüssigkeit 44. Die Wände 33a und 36b weisen jeweils eine mittels eines Lasers erzeugte Öffnung 34, 37 auf.

Für dieses fluidische Bauteil 30 ergibt sich beispielsweise folgende Einsatzmöglichkeit:

Die Ausnehmungen 32a, 32b, ... des Oberteils 31a können Substanzen zur chemischen Umsetzung aufnehmen. Nach einer Reaktionszeit, beispielsweise nach Durchfahren eines Temperaturzyklus, werden mittels des Lasers 39 gezielt Öffnungen in den Wänden 33a, 33b, ... des Oberteils 31a erzeugt. Damit werden die Substanzen aus den oberen Hohlräumen 32a, 32b, ... in die darunter befindlichen Hohlräume 35a, 35b, ... abgegeben. Diese Hohlräume können bereits einen Wirkstoff enthalten, der die weitere Umsetzung oder/und Analyse der Substanzen ermöglicht. Die so umgesetzten Substanzen können in den unteren Hohlräumen gelagert werden und bei Bedarf nach Öffnen der unteren Wand 36a, 36b, ... abgegeben werden. Ebenso ist eine Analyse, beispielsweise durch optische Detektion, der Substanzen in den Hohlräumen 35a, 35b, ... möglich.

Bezugszeichenliste

- 1 Fluidisches Bauteil
- 2a, 2b, 2c, ... Hohlraum
- 3a, 3b, 3c, ... zu öffnende Wand
- 4 Öffnung
- 5 Laser
- 6 Laserstrahl
- 7 Spiegel
- 8 Flüssigkeit
- 10 Fluidisches Bauteil
- 11a, 11b Ober-/Unterteil
- 12a, 12b Hohlraum
- 13 Folie
- 14 zu öffnende Wand
- 15 Laser
- 16 Laserstrahl
- 17 Spiegel
- 18 Flüssigkeit
- 20a, 20b, ... Bohrung als Zuführung
- 21 Detektionskammer
- 22 Drehachse
- 30 Fluidisches Bauteil
- 31a, 31b, ... Ober-/Unterteil
- 32a, 32b, ... Hohlraum
- 33a, 33b, ... zu öffnende Wand
- 34 Öffnung
- 35a, 35b, ... Hohlraum
- 36a, 36b, ... zu öffnende Wand
- 37 Öffnung
- 38 Öffnung

ren Drucks, durch die Schwerkraft oder/und bei Rotation des Bauteils um eine Achse durch Zentrifugalkräfte bewegbar ist.

27. Fluidisches Bauteil nach einem der Ansprüche 13 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Hohlräume Kanäle, Reaktionskammern, Detektionskammern, Mischerstrukturen, Trennstrukturen, Verzweigerstrukturen oder/und Wärmetauscher aufweisen.

28. Vorrichtung zur Handhabung fluidischer Bauteile nach einem der Ansprüche 13 bis 27 mit einer Aufnahme für mindestens ein solches fluidisches Bauteil, mit mindestens einer Positioniereinrichtung zum relativen Positionieren des fluidischen Bauteils und mindestens einer elektromagnetischen Strahlungsquelle, vorzugsweise eines Lasers, oder/und eines elektromagnetischen Strahls, vorzugsweise eines Laserstrahls, zueinander sowie mit einer mit der Positioniereinrichtung und der elektromagnetischen Strahlungsquelle verbundenen Steuereinheit zum gezielten Abgeben eines Fluids nach einem Verfahren der Ansprüche 1 bis 12.

29. Vorrichtung nach Anspruch 28, gekennzeichnet durch mindestens eine mit der Steuereinheit verbundene Fokussiereinheit zum Fokussieren des elektromagnetischen Strahls, vorzugsweise Laserstrahls, auf den zu öffnenden Bereich.

30. Vorrichtung nach Anspruch 28 oder 29, gekennzeichnet durch eine Antriebseinrichtung zur Rotation des fluidischen Bauteils um eine Achse zum Bewegen einer Flüssigkeit durch Zentrifugalkräfte.

31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 28 bis 30, gekennzeichnet durch mindestens eine mit der Steuereinheit verbundene Lese- oder/und Schreibeinheit zum Auslesen bzw. Schreiben von optisch oder/und magnetisch auf dem fluidischen Bauteil gespeicherten Informationen.

32. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 28 bis 31, gekennzeichnet durch eine mit der Steuereinheit verbundene Druckgebereinrichtung zum gezielten Zuführen von Gasdruckpulsen an entsprechende Zuführungen des fluidischen Bauteils.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

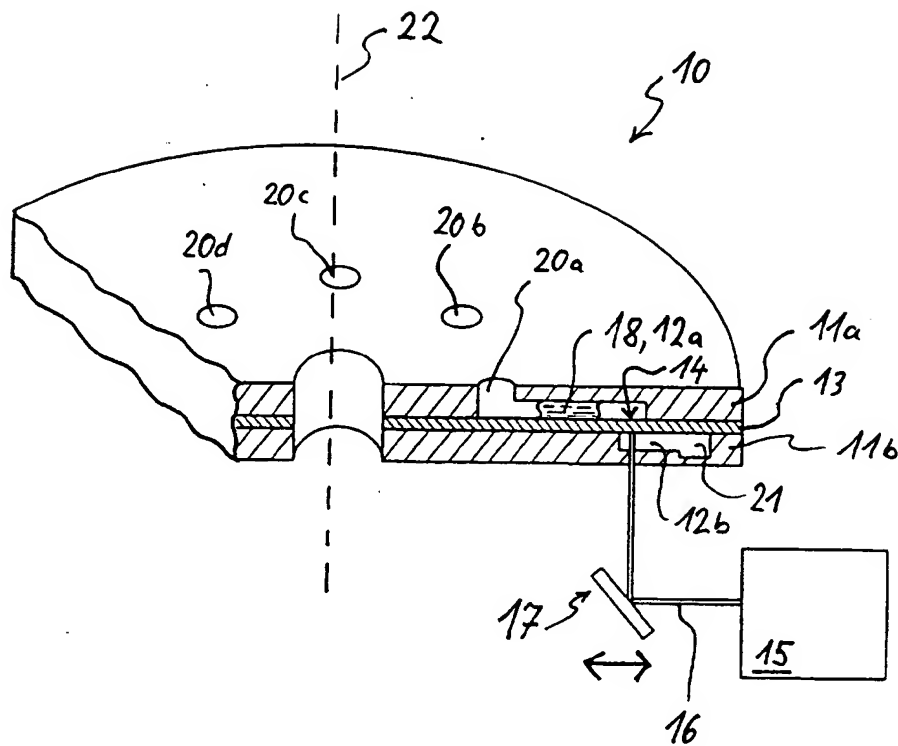


Fig. 2